

А. Г. Чучалин, Л. В. Дюкарева, С. А. Булгаков, А. С. Соколов,
С. Я. Скачилова, Т. М. Зайцева

БРОНХОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ФАРМАКОКИНЕТИКА НОВОГО ПРОЛОНГИРОВАННОГО β_2 -АГОНИСТА (X) У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Институт пульмонологии МЗ РФ, Москва

BRONCHOLYTIC ACTIVITY AND PHARMACOKINETICS OF THE NEW CONTROLLED RELEASE β_2 -AGONIST (X) IN ASTHMATIC PATIENTS

A. G. Chuchalin, L. V. Dukareva, S. A. Bulgakov, A. S. Sokolov, S. Ya. Skachilova,
T. M. Zaitseva

Summary

Present investigation demonstrates pharmacokinetics (PC) study results (12 healthy patients) and influence of new controlled release β_2 -agonist (X) (salbutamol derivate — saventol) on respiratory function parameters. It has been found high broncholytic activity of the new drug — bronchodilation index $>40\%$. Blood therapeutic concentration of saventol (2 osmogenic tablets — 12 mg) was achieved during 1-st hour and sustained during 14 hours after administration. Increase of parameters reflected bronchial conduction well correlated with PC data.

Резюме

Приведены результаты изучения фармакокинетики (у 12 здоровых испытуемых) и влияния на показатели функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой (13 пациентов) нового отечественного пролонгированного β_2 -агониста (X) на основе производного салбутамола — савентол. Обнаружена высокая бронхолитическая активность препарата — коэффициент бронходилатации более 40 %. Выявлено, что уровень терапевтической концентрации препарата в виде осмогенных таблеток (12 мг) достигается в течение первого часа и сохраняется до 14 часов при однократном приеме. Улучшение бронхиальной проходимости тесно коррелирует с поведением препарата в крови.

Возможность эффективного лечения бронхиальной астмы (БА) постоянно увеличивается как с внедрением в практику новых лекарственных препаратов или их аналогов, так и с появлением оригинальных лекарственных форм, основанных на последних достижениях науки и техники [5].

Поиски оптимизации терапии БА и, в частности, ночной ее формы, с помощью симпатомиметиков, в Российской Федерации привели к созданию нового отечественного пролонгированного β_2 -агониста (X) на основе субстанции савентола (производное салбутамола) в осмогенной лекарственной форме. Савентол, в отличие от известного вентолина, содержит в своей молекуле комплексно связанную органическую кислоту, которая обеспечивает прочность комплексной структуры в целом и специфические физико-химические свойства вещества. Савентол легко образует сольваты с различными химическими компонентами. Благодаря тому, что водный раствор савентола имеет рН, близкую к нейтральной (6—6,5), исключаются побочные эффекты, связан-

ные с метаболическим ацидозом. Лекарственная форма, содержащая 6 мг субстанции (в пересчете на основание салбутамола), представляет собой лекарственное ядро, покрытое полупроницаемой полимерной оболочкой, в которой имеется калиброванное отверстие (рис.). Высвобождение савентола осуществляется следующим образом: вода проникает внутрь лекарственной формы через полупроницаемую мембрану со скоростью, зависящей от особенностей структуры мембраны, и растворяет содержимое ядра. Насыщенный раствор под действием осмотического давления выбрасывается наружу. Объем растворителя, поступающего через мембрану, равен объему выбрасываемого через отверстие раствора. Скорость высвобождения лекарственного препарата поддерживается на заданном уровне практически до момента полного расходования осмотически активного агента. При использовании лекарственной формы практически отсутствует период индукции, т. е. савентол начинает высвобождаться сразу при попадании лекарственной формы в желудок. Это достигается

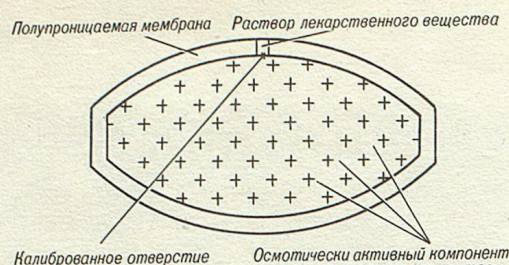


Рис. Объяснение в тексте.

модификацией полимерной оболочки.

Наиболее рациональный способ расчета доз и режима приема лекарственных препаратов возможен при изучении фармакокинетики [3, 9]. У 12 здоровых испытуемых нами была изучена фармакокинетика нового отечественного пролонгированного β_2 -агониста (X) в оригинальной лекарственной форме (осмогенные таблетки).

6 испытуемых принимали утром натощак по 1 таблетке субстанции в дозе 8 мг, запивая 200 мл воды. 6 других испытуемых принимали две осмогенные таблетки β_2 -агониста (X), содержащие 6 мг субстанции каждая (в пересчете на основание сальбутамола). Отбор крови проводили из локтевой вены, используя одноразовые катетеры, через следующие временные интервалы после приема препарата: 5, 15, 30, 45 минут, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 24, 34 (36) часов. Перед приемом субстанции или таблеток β_2 -агониста (X) производили отбор контрольной пробы (0 контр.). Каждый образец крови (3 мл) отбирали в стеклянную пробирку, содержащую 0,3 мл гепарина (5000 ЕД в 1 мл) и помещали в ледяную баню. После окончания забора кровь центрифугировали при 2000 оборотов в минуту на центрифуге ОПН-ЗУ42

Таблица 1

Усредненные концентрации савентола в плазме крови испытуемых после приема 8 мг субстанции савентола перорально (0,114 мг/кг)

Время, ч	Концентрации савентола, нг/мл (n=6) экспер. $\pm$ S. E.
0,08	1,54 $\pm$ 0,62
0,50	8,06 $\pm$ 1,52
0,75	12,14 $\pm$ 1,36
1,00	19,00 $\pm$ 1,66
2,00	34,80 $\pm$ 3,32
3,00	25,60 $\pm$ 1,47
4,00	20,70 $\pm$ 1,49
5,00	17,35 $\pm$ 1,80
6,00	12,27 $\pm$ 1,30
9,00	8,68 $\pm$ 1,10
12,00	6,07 $\pm$ 0,80
24,00	1,31 $\pm$ 1,20
31,00	0,80 $\pm$ 1,00

Таблица 2

Параметры фармакокинетики после приема испытуемыми субстанции савентола в дозе 8 мг (0,114 мг/кг)

Параметр, обозначение, единицы измерения	Значение $\pm$ S. E.	p
Константа элиминации, b, час ⁻¹	0,13 $\pm$ 0,01	<0,01
Время полувыведения, T _{1/2} , час	5,50 $\pm$ 0,31	<0,01
Начальная концентрация, C ₀ , нг/мл	36,00 $\pm$ 1,60	<0,01
Общий клиренс, Cl, мл/мин·кг	9,75 $\pm$ 0,13	<0,01
Площадь под кривой, AUC, нг/мл×час	194,88 $\pm$ 7,00	<0,01

(СССР) без охлаждения в течение 15 минут. Полученную плазму переносили в стеклянные пробирки и хранили при температуре -20 °C до определения концентрации савентола. Образцы проб плазмы крови передавались для дальнейшего исследования фармакокинетики β_2 -агониста (X) в лабораторию клинической биохимии Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова Кардиологического научного центра РАМН.

Количественный анализ савентола в плазме крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе модели LC-9 A с использованием электрохимического детектора L-ECD-6A фирмы «Shimadzu-Eurogra GmbH» (Германия) и аналитической колонки Zorbax ODS C18, размером 250×4,6 мм, 5 мкм («Du Pont», США). Объем вводимой пробы 20 мкл (инжектор «Reodyne 7125», США, с петлей 20 мкл). Хроматографическому анализу предшествовала экстракция савентола из плазмы крови обследуемых. В пробирки помещали по 1 мл плазмы крови. В пробу 0 ст, не содержащую савентола, добавляли 5 или 50 мкл стандартного образца савентола концентрации 1 мкг в мл (в метаноле). Во все образцы добавляли по 0,5 г NaCl и 30 мкл 10 % NaOH. Экстракцию проводили дважды, добавляя по 1,5 мл этилацетата в каждую пробу и перемешивая.

Таблица 3

Усредненные концентрации савентола в плазме крови обследуемых после приема 12 мг осмогенных таблеток (0,172 мг/кг)

Время, ч	Концентрация савентола, нг/мл (n=6) экспер. $\pm$ S. E.
0,5	1,48 $\pm$ 0,09
1,0	2,41 $\pm$ 0,26
2,0	6,79 $\pm$ 0,66
3,0	11,99 $\pm$ 1,06
6,0	11,02 $\pm$ 1,53
9,0	10,09 $\pm$ 1,38
12,00	7,04 $\pm$ 0,79
18,0	4,18 $\pm$ 0,94
24,0	2,18 $\pm$ 0,43
34,0	0,96 $\pm$ 0,10

Таблица 4

Параметры фармакокинетики после приема испытуемыми осмогенных таблеток в дозе 12 мг (0,172 мг/кг)

Параметр, обозначение, единицы измерения	Значение $\pm$ S. E.	p
Константа элиминации, b , $ч^{-1}$	$0,10 \pm 0,01$	$<0,01$
Период полувыведения, $T_{1/2}$, час	$6,79 \pm 0,44$	$<0,01$
Начальная концентрация, C_0 , нг/мл	$11,01 \pm 1,10$	$<0,01$
Общий клиренс, Cl , мл/мин·кг	$17,68 \pm 0,40$	$<0,01$
Площадь под кривой, AUC , нг/мл $\times$ час	$162,19 \pm 4,00$	$<0,01$

вая в течение 15 минут на горизонтальном встряхивателе со скоростью 120 об/мин. Для лучшего разделения слоев образцы центрифугировали в течение 15 минут при 4000 оборотов в минуту. Органический слой отбирали, объединяли и упаривали досуха без нагревания в токе азота. Сухой остаток растворяли в 100 мкл подвижной фазы. Полнота извлечения савентола составляла 75 ± 10 %. Подвижная фаза: вода—ацетонитрил—фосфорная кислота в объемных соотношениях 92:8:0,15; скорость потока (изократический режим) 0,8 мл/мин; время удерживания 10,5 мин; электрохимический потенциал 1,1 V. Концентрацию савентола рассчитывали по методу абсолютной калибровки на компьютерном интеграторе C—R5A относительно образцов, содержащих известные концентрации савентола в пробах плазмы (25, 50, 100 нг/мл). Предварительно установлено, что в интервале концентраций савентола в пробах от 1 нг/мл до 1 мкг/мл наблюдается линейная зависимость изменения уровня сигнала. Предел обнаружения составляет 0,1 нг/мл. Воспроизводимость метода, рассчитанная при повторных измерениях образцов с известным содержанием савентола, составляет при концентрации 50 нг/мл — 2,5 % (коэффициент вариации $C. V.$), при 5 нг/мл — 3,3 % ($n=10$). Результаты измерения концентрации савентола в плазме крови представлены в табл. 1—4. Профили фармакокинетических кривых после приема испытуемыми 8 мг субстанции савентола удовлетворительно описываются уравнением для одночастевой модели (со всасыванием) [2].

По полученным данным, представленным в табл. 1, 3, были рассчитаны основные фармакокинетические параметры.

ФВД изучалась у 13 больных БА легкого и средней тяжести течения, средний возраст больных $39 \pm 4,15$ года, из них 9 женщин и 4 мужчины. Показатели ФВД определялись методом общей бодиплетизмографии на аппаратуре фирмы «E. Jaeger». В день исследования утром натощак измерялись исходные показатели ФВД (R_{in} , R_{ex} , R_{total} , ITGV, VC, RV-BODY, RV-BODY/TLC, ERV, FEV₁, FEV₁/VC, PEF,

MEF_{75,50,25}). Затем вентиляционные показатели определялись через 1, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 15 часов после приема одной осмогенной таблетки, содержащей 8 мг савентола. Результаты исследования приведены в табл. 5.

Таким образом, описанный нами метод позволяет надежно определять концентрацию лекарственного вещества в крови человека, а рассчитанные фармакокинетические константы дают возможность индивидуализировать терапию БА с помощью этого препарата. Анализ фармакокинетических кривых и рассчитанных фармакокинетических констант показывает, что поведение савентола в крови существенно не отличается как при приеме вещества в виде субстанции, так и осмогенных таблеток: константы элиминации 0,126 и 0,102 ч, общий клиренс 9,75 и 17,68 мл/мин·кг, время полувыведения 5,50 и 6,79 ч соответственно. Субстанция всасывается практически без задержки. Максимальная концентрация савентола наблюдалась через 3 часа после его приема и составляла $34,8 \pm 3,32$ нг/мл. Эти данные указывают на то, что прием 8 мг субстанции позволяет достигнуть в крови концентрацию, обеспечивающую терапевтический эффект через 30 минут после приема, длящийся до 9 часов. Анализ фармакокинетической кривой после приема 12 мг осмогенных таблеток показывает, что изменение концентрации савентола в крови в зависимости от времени в данной лекарственной форме существенно отличается от таковой при приеме субстанции. На фармакокинетической кривой видны три отрезка: период всасывания до достижения максимальной концентрации, период плато и отрезок кривой плавного снижения концентрации савентола. Максимальная концентрация савентола отмечена к 3 часам после приема таблеток и составила $11,99 \pm 1,06$ нг/мл. Участок плато на графике в течение 6 часов (от 3 до 9 ч) свидетельствует о том, что через 3 часа достигается равновесие между скоростью поступления и скоростью выведения савентола из организма.

Таблица 5

Коэффициент бронходилатации после приема 8 мг нового β_2 -агониста (X) (по данным MEF₅₀)

Время после приема 8 мг нового β_2 -агониста (X), час	$M \pm m$, %	p
0	0	
1	$20,40 \pm 8,55$	$<0,05$
2	$31,32 \pm 5,77$	$<0,01$
3	$41,26 \pm 10,93$	$<0,01$
4	$24,20 \pm 7,56$	$<0,01$
6	$25,10 \pm 9,60$	$<0,01$
9	$28,70 \pm 10,48$	$<0,01$
12	$35,06 \pm 9,21$	$<0,01$
15	$21,70 \pm 3,81$	$<0,01$

При этом сочетание оптимальной дозы субстанции с оригинальностью лекарственной формы позволяет надежно удерживать практически постоянную концентрацию савентола ($11,99 \pm 1,06$ — $10,09 \pm 1,38$ нг/мл). Вышеуказанные особенности лекарственной формы обеспечивают длительный (до 14 часов) терапевтический эффект у больных БА при приеме осмогенных таблеток.

Следующим этапом нашей работы явилось изучение бронхолитического эффекта осмогенных таблеток по показателям функции внешнего дыхания (ФВД) у больных БА.

Полученные данные указывают на высокую бронхолитическую активность изучаемого препарата. После приема осмогенной таблетки (8 мг) клинически значимый эффект достигается в течение первого часа с максимумом к 3 часам и сохраняется до 15 часов. При этом концентрация савентола в крови к первому часу составила $2,41 \pm 0,26$ нг/мл, что значительно меньше, чем терапевтическая концентрация салбутамола (5—20 нг/мл). [6]. Кроме того, отмечена двухфазность влияния савентола на легочную функцию, что выражалось в повторном увеличении параметров ФВД (через 12 часов после приема препарата). Эти данные хорошо коррелируют с характером высвобождения савентола из осмогенной таблетки *in vitro*, полученным И. М. Павловым в НПО «Медполимер».

Следовательно, изученная новая лекарственная форма позволяет надежно контролировать терапевтический эффект при приеме 2 раза в день.

В настоящее время симпатомиметики являются препаратами выбора в терапии БА для пациентов всех возрастов [4, 6, 8]. Однако существенным недостатком при лечении некоторых форм БА (в частности, ночной) является кратковременность их действия [8, 11]. По данным Т. Clark [11] будущее в терапии БА в 90-х годах должно принадлежать пролонгированным β_2 -агонистам. В последние годы в мире начато активное клиническое изучение пролонгированных β_2 -адреномиметиков, в том числе их влияния на ночные приступы удушья [1].

Полученные нами данные указывают на то, что новое производное салбутамола обладает высокой бронходилатирующей способностью. При его применении достигается увеличение показателей ФВД более чем на 40 % ($p < 0,01$). Наблюдаемый бронхолитический эффект савенто-

ла хорошо согласуется с динамикой концентраций его в крови у людей.

Сопоставление фармакокинетики субстанции и осмогенных таблеток савентола показывает, что поведение препарата в крови преимущественно опосредуется его лекарственной формой. Достижимое равновесие между скоростью поступления и скоростью выведения препарата в дозе 12 мг (2 таблетки) позволяет удерживать эффективную терапевтическую концентрацию до 14 часов с началом выхода на терапевтический уровень в течение первого часа с момента приема. Это указывает, что прием осмогенных таблеток способен удерживать терапевтическую концентрацию в крови в течение ночного периода. Фармакокинетические константы свидетельствуют о возможности уменьшения дозы савентола (до 6 мг на прием) без значительного изменения терапевтической эффективности и времени его действия.

Высокая бронхолитическая активность, достаточно быстрое развитие максимального эффекта и длительность действия новой осмогенной формы савентола позволяют успешно применять его для лечения больных с ночной БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крикунов К. Н., Лейченко Л. В. Ночная бронхиальная астма: механизмы развития и профилактика приступов // Клини. мед.— 1991.— № 10.— С. 27—32.
2. Пиотровский В. К., Вайс М. Математическое моделирование в фармакокинетике // Экспериментальная и клиническая фармакокинетика.— М., 1988.— С. 16—28.
3. Холодов Л. Е., Яковлев В. П. Клиническая фармакокинетика.— М., 1985.
4. Чучалин А. Г. Лечебные программы бронхиальной астмы // Тер. арх.— 1987.— № 10.— С. 111—116.
5. Чучалин А. Г. Пульмонология — практическая врачебная специальность // Тер. арх.— 1988.— № 3.— С. 3—9.
6. Allan H., Clissold S. Salbutamol in 1980 // Drugs.— 1989.— Vol. 38, N 1.— P. 77—122.
7. Clark T. Prospects for asthma management in the 1990s // Salmeterol — a Reappraisal of Asthma Management.— London, 1990.— P. 22—23.
8. Goldie R. Receptors in Asthmatic Airways // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol. 45, N 3.— Pt 2.— P. 151—156.
9. Hull C. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics // Br. J. Anaesth.— 1979.— Vol. 51.— P. 579—594.
10. Nijkamp F. P., Henricks P. A. Beta — adrenoceptors in Lung Inflammation // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol. 141, N 3.— Pt 2.— P. 145—150.
11. Volmax Technical Monograph.— London, 1989.— P. 5.

Поступила 21.04.92.